

Meri Utriainen ja Mika Rämetsä

Immuno-onkologia – hopealuoteja vai joukkotuhoaseita?

Soluvälitteisen immuuniteetin säätelymekanismeihin vaikuttavat hoitomuodot muuttavat useiden syöpätyyppien hoitokäytäntöjä. Erityisen kiinnostavia ovat immuunivasteen säätelijämolekyylejä estävät vasta-aineet eli immuuniaktivaation vapauttajat (checkpoint inhibitors). Vaikutusmekanismina on tehostaa elimistön omia vasteita syöpäsoluja kohtaan estämällä immuunipuolustuksen negatiivista säätelyä. Syöpäkudokseen kohdistuvaa soluvälitteistä immuuniteettia voidaan tehostaa epäspesifisesti poistamalla T-solujen aktivaatioon liittyvä jarru (CTLA-4:n estäjät). Koska menetelmä lisää yleisesti T-solujen aktiivisuutta, mahdollisina haittoina ovat autoimmuunimekanismilla kehittyvät haittavaikutukset. Fysiologisempi vaikutuskeino on poistaa jo aktivoituneiden sytotoksisten T-solujen vaimennusmekanismi (PD-1:n estäjät), koska tämä on myös syöpäsolujen käyttämä keino väistää immuunijärjestelmää. Vaikutettaessa kumpaan tahansa säätelykohtaan on huomioitava, että molempien mekanismien fysiologinen merkitys on estää liian voimakasta immuunireaktiota ja siten autoimmuuniteettia. Näin hoitoihin liittyvät haittavaikutukset poikkeavat tavanomaisten sytotoksisten syöpälääkkeiden haittavaikutuksista.

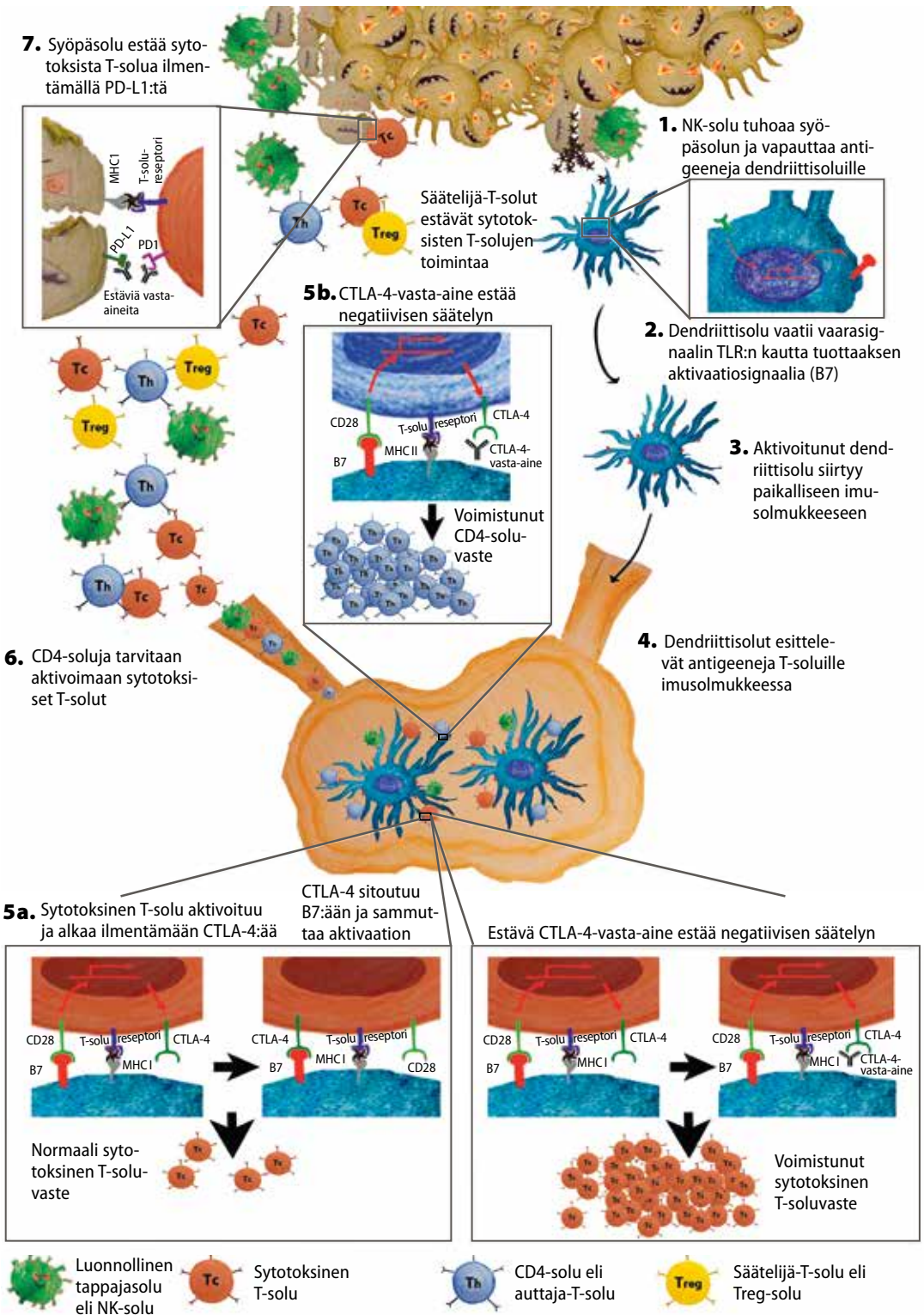
Solu on elämän perusyksikkö. Yleensä elämä pyrkii tuottamaan mahdollisimman paljon jälkeläisiä. Yksisolujen elämä on selkeää, tarkoituksena on jakaantua mahdollisimman paljon. Monisoluiset eliöt pyrkivät pääsemään kokonaisuuden kannalta mahdollisimman hyvään lopputulokseen. Yksittäiset solut voidaan uhrata yhteisen edun vuoksi. Solut ovat erilaistuneet omiin tehtäviinsä, ja niiden jakaantumista säädellään tarkasti. Solun perusvietti tuottaa mahdollisimman paljon omia jälkeläisiä on kuitenkin edelleen jäljellä. Sen seurauksena voi aiheutua – tavallisimmin geneettisten mutaatioiden jälkeen – solujen hallitsematonta jakaantumista, jonka kliininen ilmentymä on syöpä.

Paul Ehrlich esitti 1900-luvun alussa, että elimistössä muodostuu jatkuvasti premaligneja soluja, jotka immuunijärjestelmä poistaa ennen kuin muodostuu syöpäkasvaimia (1). Poistogeenisillä hiirillä pystyttiin 1990-luvulla osoit-

tamaan, että kasvainten ilmentyminen oli riippuvaista puolustusjärjestelmän toiminnasta ja että hankitulla (T- ja B-lymfosyytit) ja synnynnäisellä (luonnolliset tappajasolut, NK-solut) immuuniteetilla on merkitystä (2).

Normaali immuuniteetti pahanlaatuisiksi muuttuvia soluja kohtaan

NK-solut tunnistettiin hiirillä vuonna 1975 niiden kyvystä tappaa syöpäsoluja ilman aiempaa kontaktia (3). Toisin kuin T- ja B-solut, NK-solut eivät tunnista vieraita antigeneja vaan puuttuvia tai muuntuneita omien solujen rakenteita. Ne ovat synnynnäiseen immuuniteettiin kuuluvia lymfosyyttejä, jotka monitoroivat elimistön omien solujen luokan I MHC (MHC I, major histocompatibility complex) antigeenien esittelyyn tarvittavia pintaproteiineja (KUVA) ja merkkejä solustressistä. Tyypil-



KUVA. Immuno-onkologian perusteet. Kuvassa on esitetty kaavamaisesti elimistön vaste syöpäkudokseen ja tärkeimmät immuuniaktivaation vapauttajat.

lisesti NK-solut tappavat sellaiset solut, joiden pinnalta puuttuvat solujen "identiteetikortit" eli HL-antigeenien koodaamat MHC I -molekyylit. MHC I -molekyylien puuttuminen on merkki solun toiminnan häiriöstä (infektio, pahanlaatuistuminen, kudostuho). Kokonaisuuden edun vuoksi tällaiset solut tuhotaan.

NK-solujen tappamista (syöpä)soluista vapautuu antigeeneja, joita kudoksissa odottavat dendriittisolut ottavat sisälleen ja lähtevät siten esittelemään paikalliseen imusolmukkeeseen T-soluille. Näin käynnistyy hankinnainen immuunivaste syöpäkudosta vastaan (**KUVA**). Dendriittisolut ovat erikoistuneet antigeenien esittelyyn käyttämällä luokkien MHC I ja II molekyylejä (4).

Eri MHC-luokat aktivoivat immuunivastetta eri tavoin. MHC I -luokan molekyylien esittelemiä antigeeneja esitellään CD8-positiivisille sytotoksille T-soluille, kun taas MHC II -luokka esittelee antigeeneja CD4-soluille. Sytotoksiset T-solut tappavat antigeeniriippuvaisesti soluja vastaavaan tapaan kuin NK-solut tappavat soluja, jotka eivät ilmennä MHC I -molekyylejä. CD4-solut puolestaan tehostavat sekä NK-solujen että sytotoksisten T-solujen toimintaa muun muassa tuottamalla lymfosyyttien jakaantumista lisäävää interleukiini 2:ta (IL-2) sekä solujen polarisaatiota ohjaavia gammainterferoni- ja IL-12-sytokiineja (5).

Dendriittisolut ja CD4-solut stimuloivat myös B-soluja tuottamaan antigeenispesifisiä vasta-aineita, mutta tuumoriantigeenivasta-aineet ovat tavallisesti heikkoja aiheuttamaan komplementin aktivoitumista tai vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta. Kasvainmarkkereina tällaiset vasta-aineet voivat olla merkityksellisiä.

Immunomodulaatio syövän hoidossa

Ajatus hyödyntää elimistön omia puolustusmekanismeja syövän hoidossa ei ole uusi. **TAULUKOSSA** mainitaan esimerkkejä käytössä olevista immunologisista hoidoista. Ideaalisesti immuunivastetta pystytään tehostamaan siten,

että ehkäistään syöpämuutosten syntyminen. Oivallinen esimerkki tästä on HPV-rokote, joka ehkäisee arviolta kaksi kolmasosaa kohdunkaulasyövistä ilman merkittäviä haittavaikutuksia, kun se annetaan ennen altistumista syöpäriskiä lisääville papilloomaviruksille (6,7).

Syövän immunologisen hoidon taustalla on usein ollut ajatus immuunivasteen yleisestä tehostamisesta. Esimerkkinä immunologisista hoidoista on IL-2, joka on T-solujen kasvute-

kijä ja siten periaatteessa tehostaa esimerkiksi sytotoksisten T-solujen toimintaa. Sen teho on (ymärrettävästi) sängen vaatimaton, koska se lisää myös immuunivastetta sammuttavien säätelijä-T-solujen (Treg-solujen) toimintaa (8). Niinpä IL-2-poistogeeniset

hiiret ovat immuunipuolustukseltaan jokseenkin normaaleja mutta kehittävät autoimmuunitauteja (9,10). Vastaavasti immuunivastetta on yritetty parantaa antamalla interferonia, joka lisää MHC I -molekyylien määrää ja siten parantaa (syöpä)antigeenien esittelyä (8). Syöpäkudoksella on kuitenkin keinoja väistää immuunivastetta normaalista antigeenin esittelystä huolimatta. Pääosin epäspesifisten syövän immunologisten hoitojen teho on jäänyt vaatimattomaksi.

Esimerkki menestyksellisestä syövän spesifisestä immuunihoidosta on rintasyövän hoidossa käytettävä HER2/neu-reseptoriin sitoutuva estävä vasta-aine. HER-reseptori sitoo kasvutekijää (human epidermal growth factor) ja lisää solujen jakaantumista. Osassa rintasyövistä HER2-geeni on monistunut, jolloin solun pinnalla on ylimäärin HER2/neu-reseptoreita. Estävä vasta-aine vähentää solujen liiallista jakaantumista. Hoito parantaa merkittävästi tämän aggressiivisen rintasyövän alatyypin ennustetta, kun se pienentää uusiutumiseriskiä taudin varhaisvaiheessa ja pidentää edennyttyä tautia sairastavien elinajan odotetta (11,12).

Eturauhassyövän hoidossa on kokeiltu potilaasta eristettyjen antigeenien esittelevien dendriittisolujen altistamista granulositytti-makrofagikasvutekijän (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) ja syöpäsolujen tuottaman antigeenin (prostatafosfa-

TAULUKKO. Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaisen (FDA) hyväksymät immuunihoitovalmisteet.

Vaikutusmekanismi	Kohde	Valmiste	Käyttöaihe	Viite
Immuuniaktivaation vapauttajat				
	PD-1, PD-L1	Pembrolitsumabi	Melanooma	21
			Keuhkosyöpä	22
		Nivolumabi	Melanooma	23
			Munuaissyöpä	24
			Keuhkosyöpä	25
	CTLA-4	Ipilimumabi	Melanooma	19
Vasta-aineet				
Monoklonaliset vasta-aineet	HER2/neu	Trastutsumabi	Rintasyöpä	11, 12
	CD20	Rituksimabi	Non-Hodgkin-lymfooma	29
			Krooninen lymfaattinen leukemia	
	VEGF	Bevasitsumabi	Suolistosyöpä	30
			Munasarjasyöpä	
			Keuhkosyöpä	
			Munuaissyöpä + rintasyöpä	
	EGFR	Setuksimabi	Suolistosyöpä	31
			Keuhkosyöpä	
			Pään ja kaulan alueen syöpä	
		Panitumumabi	Suolistosyöpä	32
		Daratumumabi	Multipeli myelooma	33
Radioleimattu vasta-aine	CD20	Ibritumomabitiuksetaani	Non-Hodgkin-lymfooma	34
Kemoleimatut vasta-aineet	HER2/neu	Trastutsumabiemtansiini	Rintasyöpä	35
	CD30	Brentuksimabivedotiini	Hodgkinin lymfooma	36
			Anaplastinen suurisolu-lymfooma	
Kaksoisvasta-aine	CD19/CD3	Blinatumomabi	B-solulinjan akuutti lymfaattinen leukemia	14
Rokote		Sipuleuseeli T	Eturauhassyöpä	13
Onkolyttinen virushoito		Talimogene laherparepvec (T-vec)	Melanooma	37
Immuunivasteen tehostajat				
		Interferoni	Karvasoluleukemia	8
			Krooninen myeloinen leukemia	
			Multipeli myelooma	
			Folikulaarinen lymfooma	
			Karsinoidit	
			Munuaissyöpä	
		Interleukiini 2	Munuaissyöpä	8
		BCG	Rakkosyöpä	19
		Lenalidomidi	Multipeli myelooma	38
		Talidomidi		
		Pomalidomidi		

taasi, PAP) yhdistelmälle. Saatuja PAP-antigeenillä stimuloituja dendriittisoluja on siirretty takaisin potilaaseen, jolloin elinajan on havaittu pitenevän (13). Yhdysvaltain lääkeviranomai-

nen (FDA) on hyväksynyt hoidon, mutta Euroopassa teknologiaa ei käytetä valmistusmenetelmän hankaluuden, suurten kustannusten ja vaatimattoman tehon vuoksi.

Sofistikoituneemmassa aktiivisessa immuunihoidossa kerätään potilaan omia T-soluja, joihin viruksen avulla kuljetetaan kiemmerinen T-solureseptori (chimeric antigen receptor, CAR), jossa on haluttu tunnistusosa yhdistettynä T-soluja aktivoivaan osaan. Tällaiset geeniteknologisesti räätälöidyt sytotoksiset T-solut (CAR-T-solut) pystyvät tuhoamaan haluttua kohdeantigeenia ilmentävät (syöpä)solut ilman, että kyseiset antigeenit ovat MHC I -molekyylien esittelemiä. Menetelmää on kehitetty erityisesti uusiutuneen akuutin lymfoblastileukemian (ALL) hoidossa, mutta periaate on sovellettavissa myös kiinteisiin syöpiin. Hoito sai joulukuussa 2014 FDA:n nopeutetun hyväksynnän uusiutuneen tai hoitoresistentin Philadelphia-kromosominegatiivisen B-solun ALL:n hoidossa toisen vaiheen tutkimuksen perusteella (14). Yli kolmasosa potilaista sai 189 potilaan tutkimuksessa täydellisen hoitovasteen. Osalla potilaista hoitovaste kuitenkin menetettiin kuukausien kuluessa. Tulevissa tutkimuksissa selvinnee, saadaanko tällä hoidolla lisää pitkäaikaisselviytyjiä verrattuna tavanomaisiin hoitoihin. Haasteellinen, molekyylibiologista laboratorio-osaamista vaativa hoitomuoto on nykyisin käytössä ainoastaan Yhdysvalloissa.

Nykyään merkittävin menetelmä syövän immuunihoidossa on vaikuttaminen immuunijärjestelmän aktivaation vapauttajien toimintaan joko näitä estäen tai aktivoiden. Tällaiset hoidot ovat myös toteuttamiskelpoisempia, kun potilasmäärät ovat suuria.

Immuunivasteen säätelykohdat

Immuunivasteen täytyy olla tarkoin säädeltyä, jotta omat kudokset eivät vaurioidu. Tämän vuoksi immuunijärjestelmässä on useita säätelymolekyyliä, joiden tarkoituksena on estää immuunivasteen kohdentuminen omia terveitä kudoksia kohtaan. **KUVASSA** on kaavamaisesti esitetty normaali immuunivaste syöpäkudosta vastaan ja vasteen säätelyn kannalta tärkeimmät molekyylit. Kasvaimet pystyvät vaikuttamaan näiden säätelijäproteiinien toimintaan ja siten häiritsemään immuunivasteita. Näihin säätelykohtiin (immunity checkpoints) pyritään

vaikuttamaan uusilla syöpälääkkeillä syöpäkudokseen kohdistuvan immuunivasteen tehostamiseksi.

KUVAN syöpäkudos pyrkii estämään syöpäantigeenien esittelyä estämällä MHC I -molekyylien ilmentymisen. NK-solu tuhoaa tällaisen solun, jolloin syöpäantigeeneja vapautuu immuunisolujen ulottuville. Antigeenia esittelevä dendriittisolun tunnistaa normaaliin kudokseen kuulumatonta materiaalia ja lähtee välittämään viestiä poikkeavasta molekyylisestä muulle immuunijärjestelmälle imusolmukkeeseen. Voidakseen aktivoida imusolmukkeessa antigeeneja aiemmin kohtaamattomia T-soluja dendriittisolun tulee antigeenin esittelyn lisäksi ilmentää stimuloivaa B7-molekyyliä. Dendriittisolun aktivoitumisen eli B7-molekyylin ilmentämisen edellytyksenä on vaarasignaalin tunnistaminen. Tämä tapahtuu Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) välityksellä. Banaanikärpäsän immuunivasteen säätelylle keskeisen Toll-reseptorin tunnistamisen perusteella löydettyssä geeniperheessä on ihmisillä yhteensä kymmenen jäsentä (15,16,17). TLR:t aktivoituvat tyypillisistä mikrobien pintarakenteista ja tietyistä elimistön omista molekyyleistä (18). Ligandin tunnistamisen jälkeen reseptorin aktivoituminen saa aikaan signaalinvälitysketjun aktivoitumisen, mikä johtaa immuunivastetta tehostavien molekyylien (erityisesti B7:n) ja immuunivasteen suuntautumista määrittävien sytokiinin ilmentymiseen (16).

TLR:ien aktivoiminen on yksi periaatteellinen keino tehostaa immuunivastetta ja saada siten elimistö tuhoamaan syöpäsoluja. Esimerkki syövän hoidossa käytettävästä TLR-agonistista on rakkosyövän hoidossa katetrin kautta rakkoon tehtävä *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)-huuhtelu (19). TLR-agonisti saa antigeenia esittelevässä solussa aikaan naiiveja T-soluja stimuloivien pintamolekyylien ilmentymisen ja tulehdusreaktiota Th1-suuntaan polarisoivien sytokiinin (TNF ja IL-12) erittymisen. Kliinisesti TLR-agonistien teho on jäänyt vaatimattomaksi todennäköisesti siksi, että sama stimulaatio saa aikaan myös immuunivastetta negatiivisesti säätelyä viestejä, kuten immuunivastetta vaimentavan sytokiinin IL-10:n erittymistä, Treg-solujen lisääntymistä

ja sytotoksisia T-soluja vaimentavan solujen pintaproteiinin PD-L1 (programmed cell death ligand 1) ilmentymistä.

T-solujen aktivaation hillitseminen – CTLA-4:n estäjät

T-solujen toimintaa kiihdyttävien signaalien (MHC-molekyylin ja T-solureseptorin sitoutuminen, B7:n ja CD28:n sitoutuminen) lisäksi antigeenia esittelevän solun ja T-solun toimintaa määrittää joukko estäviä tekijöitä. Näiden tarkoituksena on estää immuunivasteen liiallinen voimistuminen. Sytotoksiseen T-lymfosyyttiin liittyvä antigeeni 4 (CTLA-4) on reseptori, jonka tehtävänä on sammuttaa T-solujen aktivaatioreaktio, jotta immuunireaktio ei voimistu liiallisesti. CTLA-4:n geeniluenta käynnistyy, kun dendriittisolu on välittänyt vaadittavat aktivaatiosignaalit T-soluille. Tämä estää immuunivasteen liiallisen voimistumisen. Kun hiireltä poistetaan CTLA-4, seurauksena on autoimmunitietin aiheuttama monielinvaurio (20). CTLA-4 on homologinen aktivoivan CD28-reseptorin kanssa ja kilpailee sen kanssa sitoutumisesta B7-molekyyliin. Koska CTLA-4:llä on suurempi affiniteetti, se syrjäyttää CD28:n ja siten vaimentaa T-solustimulaatiota. Näin CTLA-4-molekyylin toiminnan estäminen esimerkiksi vasta-aineella vahvistaa T-soluvälitteistä immunitiettia mahdollistamalla T-solujen pitkäaikaisen aktivaation ja jakautumisen (**KUVA**). Periaatteessa vaikutus on siis samantyyppinen kuin IL-2:n vaikutus, ja oletettavasti näillä kahdella on synergistinen immuunivastetta epäspesifisesti voimistava vaikutus. Immunologisesta näkökulmasta tällaiselta hoidolta voi odottaa rajuja autoimmunitietin oirein kehittyviä haittavaikutuksia.

Vuonna 2010 osoitettiin CTLA-4:ää estävän vasta-aineen (ipilimumabi) antavan levinnyttä melanoomaa sairastaville yli kolme kuukautta lisäelinaikaa (6,4 vs 10 kk) (21). Tutkimuksessa haittavaikutuksia arvioitiin 511 potilaalla, joita oli hoidettu vasta-aineella. Heistä seitsemän arvioitiin kuolleen lääkkeen immunologisiin haittavaikutuksiin (yksi paksusuolitulehdus yhdistyneenä sepsikseen, neljä suolenpukheamaa, yksi maksavaurio ja yksi äkillinen poly-

radikuliitti). CTLA-4-vasta-aine ipilimumabi on kyseisen tutkimuksen perusteella saavuttanut sekä Yhdysvaltojen (FDA) että Euroopan (EMA) lääkeviranomaisten hyväksynnän melanooman hoitoon.

Aktivoitujen sytotoksisten T-solujen estäminen kudoksissa – PD-1:n estäjät

Sytotoksinen T-solu aktivoituu, kun se on kohdannut uniikkiin T-solureseptoriinsa sopivan luokan I MHC-molekyylin esittelemän antigeenin B7-molekyyliä ilmentävän dendriittisolun pinnalla. Th1-tyypin CD4-solu stimuloi T-solua jakaantumaan edelleen tuottamalla muun muassa IL-2-sytokiinia ja gammainterferonia. Tämän jälkeen sytotoksinen T-solu poistuu imusolmukkeesta ja palaa takaisin kudokseen. Varmistuskeinona estämään solutuhhoa terveitä kudoksia kohtaan sytotoksiset T-solut alkavat aktivoitua ilmentämään solukalvolla PD-1-pintaproteiinia. Terveet kudokset – ja usein myös syöpäkasvaimet – ilmentävät PD-ligandia tarkoituksenaan estää sytotoksisia T-soluja tuhoamasta niitä, vaikka niiden solujen pinnalla olisikin T-solureseptoriin sopiva antigeeni. Koska tämä on usealle syöpätyypille tavallinen keino hillitä immuunivastetta, ovat PD-L1- ja PD-1-inhibiittorit toimiva tapa stimuloida kasvaimen vastaista immunitiettia (22).

Sekä CTLA-4- että PD-1-vasta-aineista on julkaistu tai meneillään useita kolmannen vaiheen tutkimuksia keuhkosyövän, melanooman ja munuaissyövän hoidossa (**TAULUKKO**). PD-1-vasta-aineista pembrolitsumabi ja nivolumabi on hyväksytty levinneen ihomelanooman hoitoon. Molemmat lääkkeet on hyväksytty myös ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen. Lisäksi nivolumabi on Yhdysvalloissa hyväksytty levinneen munuaissyövän hoitoon. Todennäköisesti uusia käyttöaiheita ja uusia vasta-aineita tulee nopeasti lisää. Vaikutusmekanismin perusteella voi olettaa, että PD-1-säätelijävalkuaiseen vaikuttaminen aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia verrattuna CTLA-4:n estäjiin. Haittavaikutukset nekin eivät kuitenkaan ole.

Lopuksi

CTLA-4:n ja varsinkin PD-1:n toimintaan vaikuttavat vasta-aineet ovat osoittautuneet tai osoittautumassa tehokkaiksi usean syöpätyypin hoidossa (21,23,24,25,26,27). Näihin uusiin syöpähoitoihin liittyy kuitenkin merkittäviä autoimmuuniteetin aiheuttamia, mekanismiltaan ja osin oirekuvaltaan solunsalpaajien haitoista poikkeavia haittavaikutuksia, kuten ihottumat, ripuli, maksatoksisuus, keuhkokuume ja endokrinopatiat (28). Oireiden varhainen tunnistaminen on tärkeää, koska haittavaikutukset voivat olla vakavia, jopa henkeä uhkaavia. Hoitona ovat immunosuppressiiviset lääkkeet kuten glukokortikoidit.

Koska NK-soluilla on keskeinen merkitys syöpäsolujen tuhoamisessa, kokeiltaneen tulevaisuudessa kliinistä tehoa vasta-aineilla, jotka vaikuttavat NK-solujen toimintaa sääteleviin signaalintireseptoreihin. Kuten T-soluissa, myös NK-solujen pinnalla on sekä aktivoivia että estäviä reseptoreita. Näiden toimintaan vaikuttaminen tarjoaa mahdollisuuden tehostaa syöpäkudosta vastaan kohdistuvaa immuuniteettia. NK-solujen toiminnan täytyy olla tarkkaan säädeltä, jotta vältetään niiden aiheuttamalta kudostuholta. NK-solujen jarrujen poistaminen aiheuttaa todennäköisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Syövän immunologisia hoitoja on tyypillisesti tutkittu yksittäin. Näin syöpäsolukon on sängen helppoa löytää keinoja väistää käytetty hoito. Pysyvään paranemiseen on päästy harvoin. Esimerkiksi PD-L1:n estäjä ei toimi, jos sytotoksiselle T-solulle ei ole esiteltävänä sopivaa antigeenia. Voisi ajatella, että tutkimalla syöpäkudoksen geenien ilmenemistä voisi nähdä, millä keinoin juuri kyseinen syöpä väistää immuunipuolustusta, jolloin immuunihoidon voisi räätälöidä sen mukaisesti.

Ydinasiat

- ▶ Uudet elimistön omia puolustusmekanismeja aktivoivat hoitomuodot parantavat useiden syöpätyyppien ennustetta.
- ▶ Erityisen tiiviin tutkimuksen kohteena ovat immuuniaktivaation vapauttajat (niin sanotut checkpoint-estäjät).
- ▶ Hoitoihin liittyy merkittäviä autoimmuuniteetin pohjalta kehittyviä haittoja, jotka poikkeavat perinteisten sytotoksisten syöpälääkkeiden aiheuttamista haittavaikutuksista.

Immunologi haluaisi nähdä syövän (tulevaisuuden) hoitojen olevan CAR-T-lymfosyyttien kaltaisia kimeerisiin antigeenireseptoreihin perustuvia ”hopealuoteja”, jotka tuhoavat tarkasti pahanlaatuiset solut säästäten terveen kudoksen. Käytännön syöpälääkärille ovat tervetulleita myös huonommin kohdistuvat aseet, jotka antavat potilaille lisää elinaikaa. Jokaisen lääkärin on tärkeää tuntea näihin uusiin syöpähoitoihin liittyvät autoimmuuniteuteja muistuttavat, jopa henkeä uhkaavat haittavaikutukset. ■

* * *

Kiitämme Ukko ja Silja Rämettä kuvan alkuperäispiirroksista.

MERI UTRIAINEN, LT, osastonylilääkäri
HYKS, Syöpäkeskus

MIKA RÄMET, professori, ylilääkäri
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto
Lasten ja nuorten klinikka, OYS
BioMediTech, Tampereen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Meri Utrainen: Luentopalkkio (Roche, Sanofi, Teva, Amgen, Sobi), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Roche, Teva, Merck, Novartis, Pierre-Fabre, Amgen)

Mika Rämetsä: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Ehrlich P. Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk* 1909;5:273–90.
- Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, ym. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410:1107–11.
- Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H. “Natural” killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 1975;5:117–21.
- Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell* 2001;106:255–8.
- Pesu M. Auttaja-T-solut – immuunivasteen kapellimestarit. *Duodecim* 2010; 126:2179–87.
- Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:400–10.
- Jour EA, Giuliano AR, Iversen OE, ym. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
- Coppin C, Porzolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001425.
- Schorle H, Holtschke T, Hünig T, Schimpl A, Horak I. Development and function of T cells in mice rendered interleukin-2 deficient by gene targeting. *Nature* 1991; 352:621–4.
- Horak I. Immunodeficiency in IL-2-knock-out mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76(3 Pt 2):S172–3.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, ym. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, ym. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:809–20.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, ym. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, ym. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorso-ventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973–83.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394–7.
- Rämet M. The fruit fly *Drosophila melanogaster* unfolds the secrets of innate immunity. *Acta Paediatr* 2012; 101:900–5.
- Hallman M, Rämet M, Ezekowitz RA. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatr Res* 2001;50:315–21.
- Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1980;124:38–40.
- Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3:541–7.
- Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, ym. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest* 2015;125:3384–91.
- Robert C, Schachter J, Long GV, ym. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521–32.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, ym. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:2018–28.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, ym. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, ym. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627–39.
- Villalobos J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560–75.
- Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, ym. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin’s lymphoma. *Blood* 1997;90:2188–95.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, ym. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335–42.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, ym. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, ym. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, ym. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207–19.
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, ym. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453–63.
- Verma S, Miles D, Gianni L, ym. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, ym. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183–9.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, ym. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.
- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, ym. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906–17.

SUMMARY

Immuno-oncology – silver bullets or mass destruction weapons?

Modes of treatment affecting the regulatory mechanisms of cell-mediated immunity are changing the treatment practices of various types of cancer. Antibodies inhibiting regulatory molecules of the immune response, i.e. checkpoint inhibitors, are of particular interest. The mechanism of action is enhancement of the body’s intrinsic responses to cancer cells through inhibition of negative regulation of the immune defense. Cell-mediated immunity directed to cancerous tissue can be enhanced by removing the brake associated with T-cell activation (CTLA-4 inhibitors). A more physiological mode of action is to abolish the attenuation mechanism of already activated T cells (PD-1 inhibitors). The physiological purpose of both mechanisms is to prevent an excessively strong immune reaction and thus autoimmunity.